



TITLE:

# An Original Patient-Derived Xenograft of Prostate Cancer With Cyst Formation.( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Yoshikawa, Takeshi

---

CITATION:

Yoshikawa, Takeshi. An Original Patient-Derived Xenograft of Prostate Cancer With Cyst Formation.. 京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20558>

RIGHT:

京都大学	博士（医 学）	氏 名	吉川 武志
論文題目	An Original Patient-Derived Xenograft of Prostate Cancer With Cyst Formation (嚢胞形成を特徴とした新規前立腺癌異種移植モデル)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】 新規抗腫瘍薬の開発にあたり、前臨床段階の実験系がヒト生体内における癌の複雑な病態を反映していないことが、後の臨床試験における成功率の低さの一因であると考えられている。近年、前立腺癌における去勢抵抗性獲得メカニズムの理解が進んだことにより、いくつかのアンドロゲン受容体経路を標的とする新規薬剤が開発されたが、その効果は限定的である。したがって、前立腺癌の生物学的多様性を再現することが可能な前臨床段階の実験系の確立が必要とされている。本研究では、治療効果予測に有用なバイオマーカー探索や、前立腺癌の病態メカニズムの理解に有用な新規患者由来異種移植片（PDX）モデルを確立した。</p> <p>【方法】 日本人前立腺癌患者から採取した前立腺癌腫瘍組織片を重症複合免疫不全（SCID）マウス（雄）の皮下に移植したところ、安定して継代可能なPDXマウスモデルの樹立に成功し、KUCaP3と命名した。移植マウスの去勢前後の腫瘍体積の変化を経時的に観察した。KUCaP3のアンドロゲン受容体（AR）、前立腺特異抗原（PSA）、および他の分子マーカーの発現を免疫組織学的に検討した。AR遺伝子の変異の有無を塩基配列分析によって調べた。液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS/MS）を用いて、KUCaP3腫瘍の嚢胞内容液およびマウス血清のプロテオミクス分析を行った。</p> <p>【結果】 新規PDXであるKUCaP3は、60%の腫瘍形成率で継代可能であった。KUCaP3腫瘍は嚢胞を形成し、宿主マウスの去勢によって一旦縮小するものの、数ヶ月後に約50%の確率で去勢抵抗性を獲得した。免疫組織化学的染色ではAR、PSA、CK18、AMACR陽性、CK5/6およびERG陰性を示した。KUCaP3腫瘍におけるAR遺伝子は、リガンド結合ドメインにおけるコドン875のアミノ酸置換（H875Y）をもたらすヌクレオチドの点変異（<u>T</u>AT→<u>C</u>AT）を有していた。KUCaP3腫瘍の嚢胞液および担癌マウスの血清中のPSAは高値を示した。LC/MS/MS分析ではKUCaP3腫瘍の嚢胞液中から23種のヒト由来タンパク質を検出した。</p> <p>【結論】 嚢胞形成を伴うアンドロゲン依存性前立腺癌新規PDXモデルKUCaP3を樹立した。PSAを含むいくつかのタンパク質が、嚢胞液および担癌マウスの血清中から検出された。モデル動物の少ない前立腺癌研究の中で、本PDXモデルは前立腺癌の臨床像をよく再現し、前立腺癌診療に応用可能なバイオマーカー探索や治療シーズ解析に有用なモデルと考えられる。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>前立腺癌研究においては腫瘍の heterogeniety が問題となり、それを克服するためのアプローチとして患者由来異種移植片（PDX）モデルが有用である。申請者らは、治療効果予測に有用なバイオマーカー探索や前立腺癌の病態メカニズムの理解に有用な新規PDXモデルを確立し、その臨床的応用を検討した。</p> <p>日本人前立腺癌患者から採取した前立腺癌腫瘍組織片を重症複合免疫不全（SCID）マウス（雄）の皮下に移植したところ、安定して継代可能なPDXマウスモデルの樹立に成功し、KUCaP3と命名した。新規PDXであるKUCaP3は、60%の腫瘍形成率で継代可能であった。KUCaP3腫瘍は嚢胞を形成し、宿主マウスの去勢によって一旦縮小するものの、数ヶ月後に約50%の確率で去勢抵抗性を獲得した。免疫組織化学的染色ではAR、PSA、CK18、AMACR陽性、CK5/6およびERG陰性を示した。KUCaP3腫瘍におけるAR遺伝子は、リガンド結合ドメインにおけるコドン875のアミノ酸置換（H875Y）をもたらすヌクレオチドの点変異（<u>T</u>AT→<u>C</u>AT）を有していた。KUCaP3腫瘍の嚢胞液および担癌マウスの血清中のPSAは高値を示した。LC/MS/MS分析ではKUCaP3腫瘍の嚢胞液中から23種のヒト由来タンパク質を検出した。</p> <p>以上の結果は、本PDXモデルが前立腺癌の臨床像をよく再現し、前立腺癌診療に応用可能なバイオマーカー探索や治療シーズ解析に有用なモデルと考えられるという点で、前立腺癌研究に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成29年3月7日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日：                      年                      月                      日 以降			